

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

D13

(11)Publication number : 56-147757  
(43)Date of publication of application : 16.11.1981

(51)Int.Cl.

C07C127/15  
// A61K 31/325

(21)Application number : 55-051386  
(22)Date of filing : 18.04.1980

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC  
(72)Inventor : TOYOSHIMA SHIGERU  
RYONO HIROKAZU  
SUYAMA TADASHI  
FUKUHARA KENICHI

## (54) AMINO ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: An amino acid derivative of formula I (R is 1W5C alkyl; n is an integer 1W5).

EXAMPLE: N $\alpha$ -n-Butoxycarbonylaminoethyl-L-citrulline.

USE: Useful as a carcinostatic agent having a carcinostatic activity with low toxicity (LD50 value  $\geq 1.5$ g/kg in a mouse orally).

PROCESS: An amino acid of formula II is reacted with a copper salt, e.g. copper sulfate, and an isocyanate to give a reaction product, which is treated with a cation exchange resin to afford a compound of formula III. The resultant compound of formula III is then reacted with HCHO and a carbamic ester to give a compound of formula IV, which is then heated in an aqueous solution containing a lower alcohol e.g. methanol, to afford the compound of formula I. Preferably, the carbamic ester in which the alcohol part is 1W5C alcohol is used as the carbamic ester, and 30W40% formalin is used as the HOHO.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)  
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭56—147757

⑫ Int. Cl.  
C 07 C 127/15  
A 61 K 31/325

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
6556—4H  
6408—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)11月16日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ アミノ酸誘導体

⑮ 特 願 昭55—51386  
⑯ 出 願 昭55(1980)4月18日  
⑰ 発 明 者 豊島滋  
東京都目黒区中目黒1の4の18  
⑱ 発 明 者 浪野宏和  
横浜市戸塚区秋葉町242—9  
⑲ 発 明 者 須山正

⑳ 発 明 者 福原健一  
横浜市戸塚区上郷町1230番地23  
1  
㉑ 出 願 人 味の素株式会社  
東京都中央区京橋1丁目5番8  
号

川崎市川崎区田町2丁目5番4  
号

明 示 書

1. 発明の名称 アミノ酸誘導体
2. 所管請求の範囲

1. 一般式



(式中、 $n$ は炭素数1—5のアシル基を、  
 $n$ は1—5の整数を換す。)

で示されるアミノ酸誘導体。

3. 発明の形態に存する特許請求の範囲第1項記載のアミノ酸誘導体。

2. 発明の詳細な説明

本発明は、制癌活性を有する新規アミノ酸誘導体に関する。

本発明者は、一般式



(式中、 $n$ は炭素数1—5のアシル基を、  
 $n$ は1—5の整数を換す。)

で示される新規アミノ酸誘導体の合成に成功し、  
この誘導体が発癌活性を有し、制癌剤等の区

域に使用できることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の化合物はナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属塩や塩酸塩等の塩の形態にあつてもよい。

構成アミノ酸はL体、D体いずれであつてもよい。

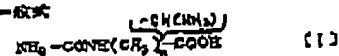
本発明の化合物は、例えば以下のようにして製造することができる。

一般式



で示されるアミノ酸と、硫酸銅等の銅塩の塩化カルシウム塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩とを反応せしめ、得られたものを陽イオン交換樹脂で処理し、

一般式



で示される化合物(1)を製造する。

化合物(1)と、ホルムアルデヒドおよびカルベノールのエステルとを反応せしめ一般式

— 2 —

## 元素分析:

実測値 C 51.07%, H 5.34%, N 15.39%

$C_{10}H_{10}N_2O_7$  としての計算値

C 50.93%, H 5.33%, N 15.34%

前記の如くして製造した  $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-

( $\alpha$ -ブトキシカルボロアミノメチル)- $N^{\epsilon}$

-カルバモイル-L-リジン結晶 8g (0.0136

モル) に水 50ml および  $\alpha$ -ブチノール 2ml を

加え、水浴中 80°C で 1.5 時間加熱した。反応終

了後、これに 80°C に加熱した  $\alpha$ -ブチノール

40ml を加え、分液漏斗を用い水層を分離し、

揮発した。 $N^{\alpha}$ - $\alpha$ -ブトキシカルボニ

ルアミノメチル- $N^{\epsilon}$ -カルバモイル-L-リジ

ン結晶を濃縮し、水洗後、順次 30 ml  $\alpha$ -ブチノール

50ml およびアセトン 10ml で洗浄した。

このようにして得られた結晶 3.5g を、25%

アセトン水 10ml と水 30ml の混合液中溶解し、

これを 40°C 以下で真空濃縮した。析出した結晶

を吸別し、水浴で順次  $\alpha$ -ブチノール 30ml およびア

セトン 10ml で洗浄し結晶 2.4g (収率 54%)

- 11 -

## 元素分析:

実測値 C 44.23%, H 7.37%, N 18.23%

$C_{14}H_{17}N_3O_7$  としての計算値

C 44.53%, H 7.21%, N 18.15%

$N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルア

ミノメチル)-L-セトリリンおよび  $\alpha$ -ブチノール

30ml、水 100ml を用い、実施例 1 に記載の

$N^{\alpha}$ - $\alpha$ -ブトキシカルボロアミノメチル-L-

-セトリリンの製造例に準じて反応、処理を行い、

$N^{\alpha}$ - $\alpha$ -ブトキシカルボロアミノメチル-L-セ

トリリン 5g (収率 40%) を得た。

融点 250°C。比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +9.25^{\circ}$  ( $C =$

2.0, 1 規定水酸化ナトリウム)

## 元素分析:

分析値 C 43.47%, H 7.23%, N 20.15%

$C_{12}H_{13}N_3O_7$  としての計算値

C 43.17%, H 7.23%, N 20.37%

次に本発明の化合物について同様の操作を示す試

験例を示す。

- 12 -

## 物質 56-147757(4)

を得た。融点 252°C。比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +8.15^{\circ}$

( $C = 2.0$ , 1 規定水酸化ナトリウム)

## 元素分析:

実測値 C 50.00%, H 5.21%, N 17.37%

$C_{11}H_{11}N_3O_7$  としての計算値

C 49.91%, H 5.23%, N 17.39%

## 実施例 3

L-セトリリン 17.6g (0.1モル)、27%

ホルマリン 24.2g (0.3モル)、エチルクレ

ン 24.7g (0.3モル)、50% エタノール 100

ml を用い、実施例 2 に記載の  $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-

( $\alpha$ -ブトキシカルボロアミノメチル)- $N^{\epsilon}$

-カルバモイル-L-リジンの製造例に準じて反

応、処理を行い、 $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-( $\alpha$ -ブチ

カルボニルアミノメチル)-L-セトリリン結晶

17g (収率 43%) を得た。融点 234°C。

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +11.3^{\circ}$  ( $C = 2.0$ , 1 規定水

酸化ナトリウム)。

- 12 -

## 〔試験方法〕

CDP、-JCR マウメカザルコ-マ 160 相型

2.5 × 1.0° 偏/マウスを反下に配置し、<sup>1</sup>H

白線より試料を 5 日間照射した。照射を停止して

30 日経過後重量を測定した。照射阻止率および

死亡数を表 1 に示した。

表 1

試料	照射量 ( $\frac{10^5}{g \times h}$ )	照射阻止率 (%)	死亡数
実施例 1 で製造した化合物のナトリウム塩の水溶液	800	64	1/8
実施例 2 で製造した化合物のリン酸化塩	0	61	2/10
実施例 3 で製造した化合物のリン酸化塩	0	25	2/10

特許出願人 味の素株式会社

- 14 -